

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

1927

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis Maurice LECONTE

Né à Paris le 30 Août 1900
Ancien Interne de Saint-Lazare
Interne de l'hôpital Saint-Joseph

CONSIDÉRATIONS

SUR LE TRAITEMENT DES FORMES CLINIQUES

DE

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

Travail du service de M. le Dr Jean FERRAND
Médecin de l'hôpital Saint-Joseph

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOÛVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1927

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis Maurice LECONTE

Né à Paris le 30 Août 1900
Ancien Interne de Saint-Lazare
Interne de l'hôpital Saint-Joseph

CONSIDÉRATIONS

SUR LE TRAITEMENT DES FORMES CLINIQUES

DE

L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

Travail du service de M. le Dr Jean FERRAND
Médecin de l'hôpital Saint-Joseph

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1927



LE DOYEN... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	N.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN. . . Pathologie médicale.
BINET Physiologie.
BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
BRULÉ. Pathologie médicale.
CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
CHAMPY. Histologie.
CHIRAY Pathologie médicale.
CLERC. Pathologie médicale.
DEBRÉ Hygiène.
DUVOIR Médecine légale.
ÉCALLE Obstétrique.
FIESSINGER. Pathologie médicale.
GARNIER . . . Pathologie expérimental¹⁰
HARVIER. . . . Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER Urologie.

MM.

HOVELACQUE . Anatomie.
I. de JONG . . . Anatomie pathologique
JOYEUX Parasitologie.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.
LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
LHERMITTE . Pathologie mentale.
LIAN. Pathologie médicale.
MATHIEU. . . Pathologie chirurgicale
METZGER . . . Obstétrique.
MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
MULON. Histologie.
PHILIBERT. . Bactériologie.
RICHET Fils. . Physiologie.
VAUDESCAL. Obstétrique
VERNE. Histologie.
VELTER. Ophthalmologie.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
GUÉNIOT . . . Obstétrique.

MM.

RETTERER. . Histologie.
TANON. . . . Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
 AUVRAY . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
 LEREBoullet. Clinique médicale in-
 fan tile.
 LÉLORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
 LœPER . . . Clinique médicale.
 PROUST . . . Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ . . Clinique chirurgicale
 MOCQUOT . . Clinique chirurgicale
 VILLARET . . Clinique médicale.

V — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique
		chez l'adulte pour les accidentés du travail,
		les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

En témoignage de ma respectueuse affection et de l'infinie reconnaissance que je leur dois.

A MADAME DANTARD

MA GRAND-MÈRE

A MES GRANDS PARENTS

(In memoriam)

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades
Professeur de clinique des maladies des enfants
à la Faculté de Médecine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Hommage de respectueuse et de
profonde gratitude pour le grand
honneur qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence de cette thèse.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR HOVELACQUE

Professeur agrégé d'anatomie à la Faculté
de Médecine de Paris

En témoignage de notre attachement respectueux et de notre reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer, durant tout le cours de nos études.

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ MARTIN

Chirurgien des hôpitaux de Paris

En reconnaissance de l'enseignement de tous les instants qu'il a su nous donner pendant la trop courte année passée dans son service. Nous sommes heureux de l'assurer ici de nos sentiments de très profonde et de très affectueuse déférence.

A NOTRE MAITRE A SAINT-LAZARE

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON BIZARD

Médecin de Saint-Lazare

Faible témoignage de notre affection respectueuse et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE A L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN FERRAND

Médecin de l'hôpital Saint-Joseph

A qui nous devons l'inspiration et le meilleur de ce travail et en témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

Hôpital Necker : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ

Hôpital Tenon : M. LE DOCTEUR KLIPPEL

M. LE PROFESSEUR LOEPER

Externat :

1922-1923. Hôpital Tenon : M. LE DOCTEUR RICHE,
chirurgien des hôpitaux.

1923-1924. Hôpital Tenon : M. LE DOCTEUR ANDRÉ
MARTIN, chirurgien des hôpitaux.

1924-1925. Hôpital Beaujon. M. LE DOCTEUR FAROY,
médecin des hôpitaux.

1925-1926. Saint-Antoine : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ
LEVY-SOLAL accoucheur des hôpi-
taux.

— Bretonneau : M. LE DOCTEUR GUINON,
médecin honoraire des hôpitaux.

1926-1927. Bichat : M. LE DOCTEUR BRUHL, médecin
des hôpitaux.

— Tenon : M. LE DOCTEUR TOURAINE,
médecin des hôpitaux.
(Consultation de Syphiligraphie.)

1927. Trousseau : M. LE DOCTEUR PAPILLON,
médecin des hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

GRENET, WEISSENBACH et CLEITZ

Médecins et accoucheur des hôpitaux.

DESGLOS

Médecin adjoint de Saint-Joseph.

MAURICE DEBRAY, MARCERON,

FOIX, LEPAGNOLE

Anciens chefs de clinique, chefs de clinique,
et assistant des hôpitaux.

FAUCILLON, BRALEZ, JEAN DEMOLY.

CONSIDÉRATIONS
SUR LE TRAITEMENT DES FORMES CLINIQUES
DE
L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

INTRODUCTION

Le but de ce travail n'est pas d'exposer un nouveau traitement de la diphtérie, mais beaucoup plus simplement d'établir la ligne de conduite du praticien en présence d'un des multiples aspects cliniques de l'affection.

Ces dernières années en effet le traitement des diverses manifestations de cette maladie qui semblait définitivement établi depuis l'emploi systématique du sérum s'est quelque peu modifié.

Il y a vingt-cinq ans, traiter une diphtérie était chose fort simple. S'il s'agissait d'une angine, on pratiquait immédiatement une injection de 20 à 30 centimètres cubes de sérum, et cette dose était continuée les jours suivants jusqu'à la chute complète des fausses membranes.

Etait-on en présence d'un croup chez un jeune

enfant, l'on augmentait la dose de quelques centimètres cubes et l'on injectait environ pour la première fois 40 centimètres cubes.

Au point de vue préventif, pour les sujets en contact avec le malade, une injection de 5 à 10 centimètres cubes paraissait largement suffisante.

On considérait à cette époque comme atteint d'angine diphtérique tout sujet porteur d'une angine à fausses membranes. M. le Pr Marfan dans ses « *Leçons cliniques sur la diphtérie*, parues en 1905 est formel : La présence d'une angine érythémateuse ou même d'une angine pultacée doit d'emblée faire rejeter l'idée de diphtérie ». Cet auteur affirme en outre n'avoir jamais rencontré d'angines phlegmoneuses à bacilles de Loeffler chez l'enfant. Il note cependant une communication de L. Martin à la Société médicale des hôpitaux signalant l'existence, seulement chez l'adulte, d'angines diphtériques, vérifiées bactériologiquement, à allure phlegmoneuse, simulant, à l'examen clinique, les phlegmons de l'amygdale ou plus exactement les phlegmons péri-amygdaliens.

Mais peu à peu les progrès de la technique du laboratoire, les vulgarisations des cultures du bacille de Loeffler, la relative facilité de distinction entre le bacille court et les pseudo-diphtériques et plus particulièrement le bacille d'Hoffmann, ont montré l'existence assez fréquente de formes anormales de la diphtérie, d'angines bactériologiques, revêtant l'aspect d'une angine simple, érythémateuse, pulta-

cée, herpétique ou même phlegmoneuse, rendant ainsi obligatoire en cas d'épidémie la recherche systématique du bacille diphtérique chez tous les sujets atteints d'angine.

D'autre part la pratique journalière a montré à tous les médecins que les anciennes doses de sérum étaient le plus souvent inopérantes, et, que, dans la grande majorité des cas, il fallait employer des doses de sérum infiniment plus considérables.

Or toute injection sérique si minime soit-elle est capable d'entraîner, principalement chez les sujets ayant antérieurement reçu un sérum similaire, des accidents sériques.

Diminuer la fréquence et l'intensité de ces accidents sériques sans toutefois diminuer les quantités ou plus exactement l'efficacité du sérum nécessaire à la guérison clinique, constitua durant les années passées un des problèmes, dont la solution fut le plus vivement cherchée par les thérapeutes et par les biologistes. Le but parvint enfin atteint lorsque l'Institut Pasteur mit à la disposition des médecins un nouveau sérum désalbuminé, l'antitoxine de Ramon.

Dès lors certains pédiâtres remplacèrent systématiquement le sérum par l'antitoxine et ils assurent dans toutes les formes de la diphtérie avoir obtenu avec le sérum de Ramon les mêmes résultats qu'avec l'ancien sérum, cependant qu'un petit nombre de cliniciens restèrent fidèles au sérum classique.

Enfin, comme en font foi de récentes discussions tant à la Société médicale des hôpitaux qu'à la Société de Pédiatrie, quelques médecins, après avoir employé l'antitoxine, sont revenus à l'ancien sérum, tout au moins dans les formes malignes de la maladie.

Parallèlement à l'emploi de l'antitoxine se vulgarisait un vaccin antidiphtérique, l'anatoxine de Ramon, presque universellement employé actuellement et dont l'efficacité ne saurait plus être mise en doute.

Enfin actuellement la pratique de la réaction de Schick et de l'anatoxino-réaction de Zœller permettent de vérifier la réceptivité et l'immunité naturelle ou acquise des divers sujets vis-à-vis de la diphtérie.

L'exposé de la valeur comparée des différents sérums, sérum ancien antimicrobien et antitoxique sérum désalbuminé ou antitoxine de Ramon, le traitement de la diphtérie chez les vaccinés, la thérapeutique des formes frustes, purement bactériologiques, l'interprétation des résultats bactériologiques, quand ils sont en contradiction avec l'apparence clinique, et la prévention des complications immédiates et tardives, tout en excluant le traitement propre de ces complications et la prophylaxie des porteurs de germes, tel est le but de ce travail.

LA DIPHÉRIE COMMUNE

L'ANGINE A FAUSSES MEMBRANES.

L'angine diphtérique dans sa forme commune, aspect clinique de l'affection le plus souvent observé, est justiciable d'un traitement sérique immédiat fait à dose suffisante. C'est là une des lois fondamentales de la thérapeutique. Il est nuisible d'attendre la confirmation bactériologique.

Il faut un minimum de dix-huit heures pour identifier par culture un germe diphtérique, et, un délai de vingt-quatre heures est indispensable pour obtenir d'un sérum quel qu'il soit une action curatrice. Ainsi dans la pratique journalière, loin des centres spécialement aménagés pour le traitement de la diphtérie, importe-t-il d'établir rapidement un diagnostic clinique.

Les progrès de la bactériologie ont quelque peu fait perdre la notion clinique de diphtérie. Le laboratoire doit être un adjuvant, permettant une vérification du diagnostic, mais la priorité doit en revenir à la clinique. Si, d'autre part, il ne faut jamais hésiter à employer une dose suffisante de sérum, il est, par contre, certains cas, où il est préférable de

ne pas pratiquer d'injection sérique inutile, c'est le cas des asthmatiques, des urticariens, des eczémateux, des tuberculeux, des sujets sensibilisés par une injection antérieure de sérum actuellement de plus en plus nombreux, des individus présentant une idiosyncrasie pour certaines albumines notamment des protéines d'origine équine, administrées par voie entérale ou parentérale.

Or, ce diagnostic essentiellement clinique de la diphtérie est possible.

C'est ainsi qu'à l'hôpital Saint-Joseph, dans le service de notre maître le D^r Ferrand, plus de 500 malades ont, ces années dernières, été hospitalisés pour angines suspectes. Dans 92 % des cas un simple examen clinique a permis de faire un diagnostic précis, le plus souvent, immédiatement vérifié par l'examen bactériologique, qui ne devint ainsi qu'une confirmation exacte du diagnostic précédemment établi. Dans la minorité des cas, 8 %, où le laboratoire a révélé l'étiologie diphtérique de l'angine, il ne s'agissait que de formes frustes, larvées, presque uniquement bactériologique.

Actuellement le traitement de la diphtérie se résume en deux points essentiels : injection du sérum spécifique et d'extrait de glandes de surrénale totale.

Le sérum doit être injecté d'emblée à dose suffisante. Cependant pour une angine commune, il semble inutile d'employer les doses massives dont les indications sont essentiellement les formes mali-

gnes et les croups menaçants chez les jeunes enfants. 150 à 200 centimètres cubes de sérum, injecté mi-partie par voie sous cutanée, mi-partie par voie intramusculaire à doses progressivement décroissantes en trois ou quatre jours semblent dans ces formes une dose suffisante pour déterger rapidement la gorge et éviter les complications tardives.

Ce sont approximativement ces doses que reçoivent les malades de l'hôpital Saint-Joseph.

Les paralysies tardives sont rarement observées et elles nous apparaissent en général comme bénignes. Sur 215 diphtéries il n'y eut guère à déplorer que 12 décès dus en majeure partie à l'angine maligne, au croup et plus rarement à l'insuffisance surrénale aiguë.

Encore pourrait-on peut-être retrancher de cette mortalité le cas d'un jeune homme de 22 ans porteur de grosses lésions pulmonaires cavitaires bilatérales, décédé de ces lésions pulmonaires le dixième jour alors que depuis le cinquième jour les fausses membranes avaient complètement disparu.

Cependant cette thérapeutique ne met pas les malades à l'abri des accidents sériques, qui, à l'hôpital Saint-Joseph, s'observent chez 12 à 15 % environ des sujets, malgré la désensibilisation systématique par la méthode de Besredka, chez tous les malades ayant été antérieurement soumis à un traitement sérique.

Cette désensibilisation toujours possible à l'hôpi-

tal est parfois plus difficilement acceptée par les malades de ville : aussi certains médecins se contentent-ils d'administrer un lavement, contenant 20 centimètres cubes de sérum, deux heures avant l'injection curatrice. Cette méthode semble notablement insuffisante.

Cette statistique d'accidents sériques est sensiblement la même que celle donnée par Apert, qui les observe quatorze fois sur cent dans les angines communes. Elle est par contre inférieure à la statistique de Trousseau donnée par Léo Janvier, qui compte de 1924 à 1926, dans le service du Dr Lesné et de notre maître le Dr Papillon les accidents sériques dans la proportion de 35 à 70 % des cas.

Apert considère du reste qu'un état infectieux et particulièrement les infections à streptocoques prédisposent à ces accidents. A ce point de vue la statistique suivante peut être intéressante. Apert a observé la maladie des sérums :

Dans 4 % des cas chez les enfants inoculés préventivement ;

Dans 14 % des cas dans les diphtéries communes ;

Dans 21 % des cas dans les diphtéries graves et les strepto-diphtéries ;

Dans 28 % des cas dans la scarlatine.

Ces accidents ne comportent que très exceptionnellement une réelle gravité mais ils sont souvent douloureux au point qu'il faille, dans la mesure du possible, chercher à diminuer leur intensité.

Un des procédés les plus fréquemment employé actuellement est la purification du sérum qui consiste à séparer l'antitoxine des protéines sériques auxquelles elle est associée par précipitation à l'aide de sulfate de soude, d'ammoniaque ou de magnésie.

Ce sérum livré au commerce sous le nom d'antitoxine est essentiellement de pouvoir antitoxique sans pouvoir antimicrobien. Il contient en moyenne 500 unités Erlich par centimètre cube.

« Ce sérum, écrit Léo Janvier, qui a particulièrement étudié ses applications cliniques dans sa thèse, présente l'avantage de n'occuper à pouvoir thérapeutique égal que la moitié à peine du volume du sérum total. Au point de vue du traitement spécifique il n'y a pas de différence entre le sérum purifié et le sérum antidiphtérique ordinaire. Employé dans le traitement des cas de diphtérie d'intensité moyenne ce sérum n'a provoqué que dans 35 % des cas des accidents sériques légers : érythème, urticaire toujours bénins et fugaces alors que l'ancien sérum donne des accidents dans 35 à 70 % des cas. » D'où Léo Janvier conclut que l'antitoxine constitue un progrès thérapeutique considérable dans le traitement de la diphtérie.

Tout comme Léo Janvier, Lesné, Papillon, Diriart et Stieffel considèrent ce sérum purifié comme ayant la même valeur thérapeutique que le sérum ordinaire.

Cependant à ce point de vue il semble qu'il

faille faire une réserve. Dès 1925, Mlle Marie Dubreuil, dans une thèse qu'elle écrivait sur les sérums épurés concluait qu'au point de vue expérimental « le sérum épuré est cinq fois supérieur à celui du sérum initial, mais que par contre sa valeur thérapeutique est sensiblement la même, fait démontré expérimentalement et cliniquement sous réserve du petit nombre de cas observés ». Il semble donc que dans certains cas le sérum épuré puisse avoir à dose antitoxique égale une activité moindre que l'ancien sérum, mais que néanmoins en raison des avantages incontestables qu'il présente tant au point de vue de sa facilité de résorption (5.000 unités étant renfermées dans un flacon d'une taille moyenne de 10 cts.) qu'au point de vue de la moindre fréquence et de la bénignité des accidents sériques qu'il entraîne, il soit l'arme de choix non seulement de la séroprophylaxie mais surtout du traitement chez les tuberculeux, les sujets anaphylactisés par des accidents asthmatiformes, eczémateux, migraineux ou sensibilisés par une injection antérieure ou par l'absorption par voie entérale ou parentérale de protéines équine. Il est destiné à supplanter le sérum ordinaire dans le traitement des diphtéries communes. Lereboullet, Gournay et Pierrot conseillent d'employer l'antitoxine aux doses suivantes :

Le premier jour une injection de 3 à 4 flacons de 5.000 unités le matin, le soir 2 ou 3 flacons, moitié par voie intramusculaire, moitié par voie sous-cuta-

née, les trois ou quatre jours suivants de continuer le sérum en diminuant les doses de manière à injecter 60.000 à 100.000 unités durant le traitement.

Il importe cependant de ne pas employer l'antitoxine à dose massive, car à pareille dose le sérum purifié occasionne également des accidents sériques perdant ainsi le principal de ses avantages.

Enfin dans les jours qui suivront la guérison clinique il sera bon d'injecter tous les quatre ou cinq jours de petites doses d'antitoxine, dans le but d'éviter, lors d'une reprise possible du traitement sérique, à l'occasion d'une complication tardive, les grands traitements anaphylactiques.

L'antitoxine, où le sérum dans des cas où des raisons matérielles (1), comme cela se rencontre à l'hôpital Saint-Joseph, ne permettent pas son emploi systématique, constitue le traitement spécifique de toute diphtérie, mais il importe de lui adjoindre un traitement d'une importance, lui aussi, capitale : l'opothérapie surrénale totale.

L'emploi de l'opothérapie surrénale totale est indispensable dans le traitement de la diphtérie. C'est à coup sûr un des facteurs de guérison des formes malignes, mais son emploi ne doit pas être négligé au cours du traitement d'une diphtérie com-

1. Le prix des sérums antitoxiques actuellement en vente dans le commerce est considérablement plus élevé que celui des sérums non épurés.

mune. L'adrénaline n'étant, d'après la théorie de la physiologie moderne « qu'un produit d'excrétion et non une hormone » (1) est actuellement déchuë de toute influence thérapeutique au cours des insuffisances surrénales.

C'est, en effet, à l'insuffisance surrénale que doivent être attribués, semble-t-il, les cas des morts subites au cours des diphtéries d'aspect et d'évolution primitifs essentiellement bénins.

Ces cas de mort peuvent même s'observer malgré l'emploi de l'adrénaline ou de l'extrait de glande surrénale.

M. le D^r Ferrand a eu l'occasion d'observer des morts subites au cours de diphtéries d'apparence bénignes semblant pouvoir être rapportés à l'insuffisance surrénale aiguë.

Observations (2)

I. — Le jeune R... V..., 7 ans, est traité dans le service pour angine diphtérique. De grosses fausses membranes recouvrent les deux amygdales, la luette, la paroi postérieure du pharynx. Il y a du jetage nasal et une grosse adénopathie. On note en plus le, jour, de l'entrée des modifications de la toux, de la voix et un léger tirage. Au bout de trois jours de traitement sérique, il n'y a presque plus de

1. Ramond, *Leçon clinique : la maladie d'Addison.*

2. Toutes les observations contenues dans ce travail nous ont été communiquées par M. Ferraud et ont toutes été recueillies dans son service à l'hôpital Saint-Joseph.

fausses membranes et les signes laryngés ont disparu. Mort subite le quatrième jour.

II. — La jeune L... L., 10 ans est soignée pour diphtérie. L'aspect clinique est celui d'une angine diphtérique banale. L'enfant est soumis au traitement habituel. Le septième jour elle semble guérie, elle est apyrétique et la gorge est complètement nettoyée. — Mort subite le huitième jour après hypothermie brusque.

III. — Une jeune femme, Mlle M... M..., est traitée pour une diphtérie d'allure bénigne. Le quatrième jour les fausses membranes ont disparu, la malade est apyrétique. La guérison clinique semble obtenue. La malade est décédée subitement le cinquième jour.

Il a été possible de pratiquer l'autopsie. Il n'a été trouvé aucune lésion organique microscopique capable d'expliquer le décès.

Ainsi donc, il importe, au point de vue thérapeutique de déceler précocement ces cas d'insuffisance surrénale aiguë un traitement opothérapique intensif et précoce pouvant alors éviter parfois l'évolution si rapidement mortelle de cette redoutable complication presque contemporaine de l'angine.

L'apparition brusque de vomissements, accompagnés de vertiges avec tendance syncopale barre épigastrique, pâleur de la face, agitation et répulsion pour toute alimentation sont les principaux signes

fonctionnels de la déficience brusque des capsules surrénales.

Les meilleurs signes objectifs sont, rappelons-le, la constatation de la raie blanche de Sergent et l'effondrement de la tension.

• La classique auto-observation de Veau est un exemple typique de la nécessité du traitement opothérapique.

En 1911, j'ai eu une diphtérie grave.

Un certain dimanche de la fin d'octobre, j'ai été voir une tempête à Boulogne. J'ai passé toute la journée au vent et à la pluie. Le lundi, dans la soirée, étant au théâtre, j'ai eu un frisson. Le mardi matin j'avais une angine.

Le diagnostic de la diphtérie n'a pas été posé de suite parce que j'avais une plaque noire sur le pilier antérieur. Néanmoins on fait un ensemencement; il y avait des bacilles courts et du streptocoque.

L'angine s'est améliorée assez vite; mais l'état général s'aggrava très rapidement, il devint très alarmant. Un certain soir, dix jours environ après le début, la sœur qui me soignait téléphona à Castaigne qu'elle craignait que je ne passe pas la nuit.

Ce qui caractérisait mon état, c'était une asthénie profonde avec syncope et vomissements, une sensation dans la région épigastrique, une anurie très marquée.

L'asthénie était complète; j'étais profondément abruti, je n'avais qu'une préoccupation, c'était qu'on me laisse tranquille. Je ne souffrais pas mais j'avais une sensation de ma-

laise généralisé et indéfinissable. Ce qui me frappait le plus c'est que je n'avais pas mal à la tête.

J'avais des vomissements et je me rappelle que les efforts étaient bienfaisants à tel point que j'en provoquais en mettant les doigts dans ma bouche. Ce qui inquiétait mon entourage, c'étaient les syncopes ; moi, elles ne m'affectaient pas, car j'y trouvais un soulagement.

Ce que je me rappelle le mieux, c'est une sensation épigastrique. Ce n'était pas une douleur, mais je sentais quelque chose dans la profondeur ; je répétais à mes médecins : « C'est mon plexus solaire qui me chatouille. ». Les figures de la thèse de Laignel-Lavastine obsédaient mon imagination, mais mon esprit ne me faisait pas associer le plexus solaire à la glande surrénale.

Avec l'asthénie et la sensation épigastrique, j'avais de l'anurie. Toutes les heures je prenais le vase et je comptais 5 à 10 gouttes ; je percutais ma vessie dans l'espoir que j'étais en rétention, il fallait se rendre à l'évidence et ce symptôme m'inquiétait beaucoup. Je me voyais mort mais je n'avais aucune angoisse. La seule idée que je fondais dans ces moments qui auraient pu être tragiques pour moi, c'est que ce serait une chose faite : je n'aurais pas besoin de mourir plus tard. Je puis affirmer que la mort est douce quand elle est due à l'insuffisance surrénale.

Les syncopes se rapprochaient, se prolongeaient ; un jeudi soir la sœur téléphona donc à Castaigne que j'étais bien bas.

A cet instant précis il a une idée que je peux appeler providentielle. Je lui dois la vie. Castaigne répond à la sœur qu'il viendra le lendemain matin pour prendre ma tension.

A cette époque le sphygmo-manomètre n'était pas répandu comme aujourd'hui ; je n'en avais jamais vu.

Ma tension était très basse. Castaigne me fait prendre de suite des cachets de Carrion. Ce fut une résurrection, les vomissements ont cessé, les syncopes ne se sont pas reproduites, la sensation épigastrique a disparu, je n'ai plus l'impression de malaise généralisé. Je suis guéri.

Mais voilà où l'histoire est plus intéressante.

Je ne pouvais pas croire que ces petits cachets avaient fait tout le bien, j'avais l'arrière-pensée que la médication avait coïncidé avec la guérison spontanée, je croyais à la nature plus qu'à la médecine.

Alors quarante-huit heures après j'ai supprimé les cachets sans en rien dire à Castaigne, c'était très mal de ma part, mais aujourd'hui je ne le regrette pas parce que j'ai fait l'épreuve et la contre-épreuve. Les symptômes sont revenus tous identiques à ce qu'ils étaient : syncopes, vomissements, asthénie, sensation épigastrique. Vous pensez que je n'ai pas prolongé l'expérience.

Et voilà pourquoi j'ai la certitude que les cachets de surrénale m'ont empêché de mourrir d'insuffisance glandulaire surraiguë (1).

En pratique, Lereboullet conseille d'avoir recours systématiquement à l'opothérapie surrénale.

Dans les formes communes l'ingestion *ab ore* d'un des nombreux extraits de surrénale totale du commerce semble suffisante. Aux formes malignes et

aux strepto-diphtéries sont plus spécialement réservées les injections quotidiennes d'extrait persurrénal qui restent formellement indiquées malgré le shock qu'elles peuvent parfois entraîner et qui est cependant si préjudiciable au cours de diphtéries graves.

Lereboullet, Gournay et Pierrot ont récemment rapporté l'observation d'un enfant mort vingt minutes après l'injection d'une ampoule d'extrait persurrénal.

L'autopsie a montré une vaste hémorragie de la surrénale qui, plus que la piqure, semble être la cause de la mort. « Ceci montre, concluent les auteurs avec quelle prudence il faut employer chez les petits diphtériques des médications capables d'entraîner des shocks. »

En résumé antitoxine et extrait total de surrénale administrés *ab ore* semblent être actuellement les meilleurs agents thérapeutiques de l'angine commune de la diphtérie, sans omettre toutefois le traitement local dont l'importance est démontrée par la guérison d'un certain nombre d'angines diphtériques avant l'emploi systématique du sérum.

LA DIPHTÉRIE MALIGNÉ

L'angine maligne est avec le croup la grande cause de mortalité au cours de la diphtérie.

L'association des hautes doses de sérum et d'extrait persurrénal semble actuellement être les seuls moyens de lutter efficacement contre cette forme si redoutable de l'affection.

« Frapper vite, fort et longtemps, sont ici les deux principes fondamentaux de la thérapeutique. »

Lereboullet recommande d'injecter à ces sujets dès le premier jour 100 à 200 centimètres cubes de sérum, mi-partie voie sous-cutanée, mi-partie voie intramusculaire et de continuer les doses tout le temps qu'elles paraîtront utiles, en moyenne quatre à cinq jours.

L'injection intramusculaire est indispensable, l'absorption est ainsi environ sept fois plus rapide que par voie sous-cutanée.

La voie intraveineuse qui peut paraître tentante est à rejeter. Le sérum antidiphtérique n'agit guère plus vite par cette voie que par injection intramusculaire. De plus, les injections intraveineuses de

sérums exposent à des accidents de shocks, immédiats, souvent graves et parfois mortels en raison du grand affaiblissement des malades.

Cependant ces hautes doses de sérum chez des sujets déjà très affaiblis et très intoxiqués ne sont pas sans inconvénients.

Elles peuvent entraîner des accidents sériques intenses, les arthralgies et les éruptions urticariennes très pénibles sont les plus communes. Ainsi dans le but de diminuer les accidents sériques a-t-on pensé à employer à hautes doses l'antitoxine. Mais, pour beaucoup de médecins, l'antitoxine se montre alors très inférieure à l'ancien sérum. Aussi est-ce là actuellement un point de thérapeutique très controversé qui fut au début de cette année l'objet de communications importantes à la Société de Pédiatrie et à la Société médicale des hôpitaux.

MM. Lesné, Papillon, Diria et Stieffel sont, nous l'avons vu, partisans de l'antitoxine pour le traitement de toutes les formes de la diphtérie.

L'ancien sérum à la fois antitoxique et antimicrobien ne leur a pas paru supérieur en aucune circonstance à l'antitoxine. « Le sérum purifié semble avoir la même valeur thérapeutique que le sérum non purifié. Les accidents sériques succédant à son emploi sont moins fréquents et moins intenses. Les doses doivent être légèrement plus fortes qu'avec l'ancien sérum ».

Cette opinion est du reste entièrement partagée par M. Weill Hallé.

Tout en restant prudent dans l'interprétation des faits en raison de la virulence toute particulière de l'épidémie de 1926-1927 et la fréquence des injections associées, notamment de la grippe et de la pneumoccocie, dans le 2^e semestre de 1926 Lereboullet estime que le sérum purifié, spécifique de la séroprévention et du traitement de l'angine commune semble à doses antitoxiques égales nettement inférieur au sérum ordinaire.

D'autre part du 15 octobre au 19 novembre 1926 MM. Grenet et Delarue ont traité 53 diphtéries par le sérum non purifié contenant 300 unités antitoxiques par centimètre cube injectant, dans chaque forme sévère, au moins 100 centimètres cubes de sérum intra-musculaire et sous-cutané. Sur 18 malades graves 4 ont succombé : mortalité 21,4 %. Dans tous les cas la résistance des fausses membranes a continué à s'accroître jusqu'à la mort. Du 19 novembre au 31 décembre ces auteurs ont traité leurs diphtériques par du sérum de pouvoir antitoxique moindre, 150 unités antitoxiques par centimètre cube, mais de pouvoir antimicrobien plus élevé, la mortalité a été de 13,4 %.

L'activité d'un sérum ne leur semble donc pas fonction de sa teneur en unités antitoxiques mais le sérum préparé par les anciennes méthodes de l'Ins-

titut Pasteur est plus actif que celui pour lequel on ne tient compte que de ce titrage.

Le Professeur Teissier cite le cas d'une diphtérie non améliorée par le sérum purifié et amélioré par l'ancien sérum et également celui d'une diphtérie banale améliorée par le sérum ordinaire et dont l'amélioration ne se maintenait pas lorsqu'on injectait de l'antitoxine.

Cathala enfin a vu un enfant atteint de diphtérie confirmée par le laboratoire avec fausses membranes et température à 39 degrés chez lequel l'injection de 1.750.000 unités d'antitoxine pendant les quatre premiers jours de la maladie n'a pas eu grand effet ni au point de vue local, ni au point de vue général. Dès qu'on a eu recours au sérum ordinaire les fausses membranes ont disparu et la température est tombée.

Ces différentes statistiques et observations peuvent donc amener le clinicien à conclure : qu'en présence d'une angine maligne où il ne lui est permis de négliger aucune chance de succès, il est préférable de ne tenir aucun compte des accidents de la sérothérapie et de préférer à l'antitoxine, dont beaucoup d'auteurs mettent actuellement en doute la grande efficacité dans les formes les plus virulentes de la maladie, le sérum classique à la fois antitoxique et antimicrobien. Enfin il semble également que dans ces formes il soit préférable de pratiquer de hautes doses de sérum, le sérum semblant

cliniquement moins efficace qu'au premier temps de la sérothérapie.

Ici encore l'opinion des sérologistes vient confirmer les constatations des cliniciens :

L. Martin rappelle en effet que, dès 1900, Roux a déclaré que le titrage des antitoxines ne permet pas de doser exactement tous les anticorps présents dans un sérum et d'établir la valeur précise de ce sérum et que l'action locale du sérum sur la fausse membrane étant liée à la qualité des bacilles employés, il est préférable de faire des mélanges de sérums.

Enfin, selon cet auteur, ce n'est pas le sérum qui est moins efficace, mais l'association des germes (pneumocoque et virus grippal) qui a rendu, lors des diverses épidémies, la diphtérie plus toxique.

ANATOXINE ET DIPHTÉRIE

L'anatoxine de Ramon est actuellement d'un emploi courant, aussi un grand nombre d'enfants de pensionnats, collèges ou écoles sont-ils maintenant vaccinés contre la diphtérie. Il en est de même dans l'armée où le professeur Zoeller a fait vacciner de nombreux soldats.

Le nombre des vaccinés va sans cesse en croissant, si bien que les médecins peuvent actuellement apporter des statistiques impressionnantes en faveur de cette nouvelle méthode. Dès le début, il fut indispensable d'employer systématiquement pour contrôler les résultats de la vaccination, la réaction de Schick, qui a permis à Lereboullet de constater que deux injections suffiraient à immuniser 95 % des sujets et qu'après trois injections, cette immunité s'étendait à 99 %.

C'est du reste à des conclusions analogues qu'aboutissent MM. Martin, Lafaille et Loiseau.

Enfin la statistique des vaccinations faites par Zoeller à l'armée du Rhin en 1924-1925 lors d'une épidémie de diphtérie viennent encore plaider en

faveur des merveilleux résultats obtenus par le vaccin de Ramon.

Toutefois un certain nombre de sujets n'ont jusqu'ici reçu que deux injections et il faut néanmoins tenir compte de la très petite minorité d'individus qui ne sont pas immunisés, soit 5 % des sujets qui ont reçus deux injections et 1 à 2 % des sujets qui ont subi les 3 vaccinations. Cette règle comporte en outre quelques exceptions. A l'armée du Rhin, Zoeller a observé 50 % de diphtéries dans un régiment où les soldats avaient reçu deux injections. Dans une école de Vitry, Martin, Lafaille et Loiseau firent des constatations identiques.

Il est, du reste, à remarquer que dans les 2 cas, un intervalle de huit jours seulement séparait les 2 injections.

Ce sont là, empressons-nous de le reconnaître, des faits extrêmement rares ; dans une autre statistique sur un groupe de 41 vaccinés, Zoeller n'a observé qu'une diphtérie. C'est également un seul cas de diphtérie chez un jeune enfant qu'a pu rencontrer Lereboullet sur une pratique de dix-huit mois pendant laquelle il a vacciné 1.300 enfants.

De ces différents statistiques il faut conclure comme l'admet Zoeller que la diphtérie reste possible pendant la période qui sépare la première de la troisième injection. C'est également l'avis de Martin, Lafaille et Loiseau.

Cependant Zoeller distingue le porteur de germe

banal avec angine pultacée ou plus simplement angine rouge, chez lequel l'examen bactériologique décèle la présence du bacille de Loeffler. « La vaccination, écrit il, entrave l'expansion de la diphtérie, mais ne peut faire disparaître le bacille de Loeffler ni l'angine banale » et, d'autre part, le malade avec angine pseudo-membraneuse typique uni ou bilatérale.

Ces angines d'apparence banale dans lesquelles l'examen de laboratoire décèle le bacille diphtérique nous amènent à la conception des angines larvées, presque exclusivement bactériologiques : à la théorie de Zoeller également défendue par Stévenin, qui ne voient dans ces angines que des angines banales chez des porteurs de germes, s'oppose l'existence possible des angines diphtériques bactériologiques, véritables angines larvées de la diphtérie.

Pour ce qui est des angines à fausses membranes, elles sont extrêmement rares chez les vaccinés, cependant M. le Dr Ferraud a pu à l'hôpital Saint-Joseph en observer deux cas incontestables :

I. — Le jeune L... P., âgé de 11 ans, a été hospitalisé à l'hôpital Saint-Joseph le 14 mars 1926 pour une angine diphtérique typique avec fausses membranes, bilatérales et adénopathie.

Cet enfant vient d'une école de Vitry, où il a été vacciné avec ses camarades contre la diphtérie par l'anatoxine de

Ramon. Il a reçu les trois injections d'anatoxine, les 2 dernières à huit jours d'intervalle.

Les signes généraux sont peu marqués le jour de l'entrée. La température est à 38°5, le pouls est à peine accéléré ; il n'existe pas d'albumine dans les urines, l'état général est bon.

Le quatrième jour la guérison clinique est complète. La gorge est entièrement nettoyée. La température et le pouls sont redevenus normaux. Cette guérison a été obtenue dès les premières injections avec de faibles doses de sérum.

L'enfant est resté porteur de germes pendant assez longtemps et ce n'est que le 29 avril qu'il a pu être rendu à son pensionnat après deux examens bactériologiques négatifs faits dans les conditions prévues par la loi.

II. — F... est âgé de 14 ans. Cet enfant a été vacciné par 2 injections d'anatoxine faites à huit jours d'intervalle, après qu'eût été pratiquée sur lui une réaction de Schick du résultat positif. Il est transporté à l'hôpital Saint-Joseph cinq à six jours après la seconde injection d'anatoxine.

Il est atteint d'une angine diphtérique typique. Une fausse membrane recouvre l'amygdale gauche. Elle est environ de la taille d'une pièce d'un franc. L'amygdale est tuméfiée et rouge. Œdème et gonflement enchâssent la fausse membrane. Un point blanchâtre est déjà visible sur l'amygdale opposée. Il existe une adénopathie sous-maxillaire sans périadénite : les ganglions sont durs, petits et légèrement sensibles à la palpation.

La température est à 38°, le pouls bat régulièrement entre 90 et 100. Il n'existe pas trace d'albumine dans les urines. L'état général est bon. Les signes fonctionnels sont

à peine marqués ; il n'existe pour ainsi dire pas de douleur à la déglutition.

L'examen bactériologique, fait dès l'entrée, révèle dans les délais habituels l'existence d'un bacille de Loeffler moyen.

Dès le soir sont injectés à l'enfant 40 centimètres cubes du sérum classique.

Dès le lendemain soir, la fausse membrane a presque complètement disparu, l'adénopathie est en voie de résolution. Il n'existe plus de fièvre, le pouls est régulier et normal. La convalescence n'a du reste été marquée par aucune complication. Néanmoins le deuxième jour de son hospitalisation l'enfant a reçu par prudence une seconde dose de sérum.

Le Dr Ferrand a été frappé de la bénignité et de la rapidité d'évolution de cette angine comparative-ment à des formes d'apparence primitive analogues, rencontrées chez des enfants de même âge n'ayant pas reçu d'anatoxie.

C'est du reste à l'immunité partielle créée par le vaccin que M. Ferrand rapporte l'extrême bénignité de ces angines. Ces observations ne sont du reste pas isolées. Le P^r agrégé Lereboullet signale un cas analogue chez un enfant soigné à l'hôpital Trousseau, cas si bénin que cet auteur a même pu mettre en doute l'origine véritablement diphtérique de l'angine, malgré l'existence de cultures ayant montré le bacille de Loeffler.

MM. Martin, Lafaille et Loiseau avouent également n'avoir jamais rencontré de formes graves

chez les vaccinés. Enfin le Pr Zoeller signale lui-même l'extrême bénignité de ces angines.

Dans la seconde observation rapportée par M. le Dr Ferrand, une faible quantité de sérum, soit 40 centimètres cubes a suffi à obtenir une guérison clinique complète en vingt quatre heures.

Zoeller pour des cas semblables pense que l'on peut se dispenser de toute sérothérapie. Ces angines guérissent en général spontanément. S'il s'agit d'une forme bactériologique, d'une angine larvée, d'apparence banale, le sérum est superflu. S'il s'agit par contre d'une angine diphtérique typique dont l'aspect clinique ne soit pas douteux il existe deux thérapeuthiques.

Ou bien l'on peut, comme l'a fait M. le Dr Ferrand pratiquer des injections de sérum, ou mieux d'antitoxine quand cela est possible, et dans ces cas les petites doses sont suffisantes, ou comme le conseille le Pr Zoeller, si la vaccination préventive a été faite depuis moins d'un an, s'abstenir de toute sérothérapie et plus simplement pratiquer la troisième injection d'anatoxine pour stimuler une immunité déjà partiellement acquise.

Chez le nourrisson cependant, vue la haute gravité de la diphtérie à cet âge, il faut toujours avoir recours au sérum. Ribadeau-Dumas et Fouët ont du reste montré que chez le nourrisson il n'y a pas d'immunité avec l'anatoxine avant six mois.

En résumé, quand la diphtérie apparaît chez un

sujet vacciné dans l'année, ce qui est fort rare, son pronostic reste très bénin, et dans la plupart des cas, exception faite du nourrisson, lorsque la vaccination n'a pas été faite par les trois injections classiques, on peut en excluant toute sérothérapie tirer un avantage réel de la continuation du traitement vaccinothérapique.

LES ANGINES LARVÉES DE LA DIPHTÉRIE

Le terme de formes larvées de l'angine diphtérique est souvent réservé aux angines d'apparence clinique érythémateuse pultacée ou même herpétique, dans lesquelles, l'examen bactériologique décèle la présence d'un bacille diphtérique.

L'existence de ces aspects cliniques de l'affection est du reste très discutée : Marfan dans ses *Leçons cliniques* élimine la diphtérie quand il n'existe pas des fausses membranes. Stévenin considère ces angines atypiques comme des angines banales se rencontrant chez les porteurs de germes. Cependant nombre de médecins leur accordent une réelle importance, et les considèrent comme des formes anormales, frustes, de la diphtérie.

Trousseau, déjà, au cours de certaines épidémies, signalait la fréquence d'angines érythémateuses et pultacées.

En 1902 L. Martin et Hutinel observent l'évolution grave et nettement diphtérique de quelques-unes de ces angines d'allure banale et d'aspect clinique primitif bénin.

En 1910 lors d'une épidémie qui sévit sur la garnison de Montélimar, Saquépée a vu l'apparition de l'angine diphtérique à fausses membranes précédée d'une épidémie d'angines d'aspect érythémateux.

En 1917 ce sont Nobécourt et Peyre qui signalent à leur tour la fréquence de ces formes dans une épidémie sévissant parmi les troupes du front.

En 1920, Mlle Lesoudier apporte dans sa thèse un certain nombre d'observations d'angines diphtériques larvées observées dans le service du Dr Aviragnet.

Enfin à l'hôpital Saint-Joseph le Dr Ferrand a pu durant ces dernières années suivre 37 de ces angines sur 275 angines diphtériques confirmées bactériologiquement et traitées dans son service.

Dans sa thèse Mlle Lesoudier s'attache à donner des signes cliniques différentiels entre ces formes frustes de la diphtérie et les angines, d'allure banale, typiques.

Alors que angine herpétique et angine pultacée débutent le plus souvent brutalement par une forte température. Le début de ces diphtéries anormales serait plus insidieux avec température à peine marquée. La localisation au lieu de se faire à tout le pharynx se ferait plus électivement sur les amygdales, les piliers postérieurs, la luette s'accompagnant de petits ganglions sous-maxillaires.

Enfin dans ces formes la guérison serait plus lente que dans les angines banales. Cependant dans la grande majorité des cas, l'évolution se fait avec la guérison, sans complications, réserve faite, des cas extrêmement rares, signalés par Hutinel et Martin dans lesquels, au bout de quelques jours, se forment des fausses membranes typiques et apparaissent des signes d'intoxication diphtérique.

Mais ce sont là des exceptions, de même que l'association de ces formes à d'autres localisations de la diphtérie, nasale ou laryngée dont Mlle Lesoudier n'a pu réunir que 3 cas.

En pratique de ville où à la campagne où il n'est pas encore actuellement possible de pratiquer partout l'ensemencement rapide, ou tout au moins l'examen microscopique direct, cependant indispensable pour compléter le trop simple examen clinique d'une gorge il est indéniable que la plupart de ces angines passent inaperçues, sont traitées et évoluent comme de vulgaires angines érythémateuses, pultacées ou herpétiques.

D'ailleurs un certain nombre de médecins refusent, nous l'avons vu, de classer ces angines parmi les angines diphtériques.

Ces faits posent dès lors un problème thérapeutique. Ces angines sont-elles justiciables de la sérothérapie ?

A première vue l'injection de sérum ou d'antitoxine semble être le seul traitement logique de

toute diphtérie quelque soit sa bénignité apparente.

En pratique, l'extrême rareté des complications ou de l'évolution grave de ces angines justifie parfois un traitement banal d'attente en réservant l'emploi de la sérothérapie dès l'apparition du moindre signe de gravité.

Cette opinion comporte cependant quelques restrictions. Dans les services hospitaliers encombrés, où la diphtérie est souvent traitée dans des pavillons affectés à ce même usage d'une manière constante favorisant ainsi l'hypervirulence du germe, il semble particulièrement prudent d'avoir recours, même pour les formes les plus bénignes, à un traitement sérieux.

De plus bon nombre d'enfants amenés à l'hôpital dans ces conditions présentent un terrain particulièrement propice au développement des germes graves des maladies infectieuses. Souvent enfants de syphilitiques, de tuberculeux, d'alcooliques, ils sont porteurs de tares héréditaires et parfois élevés dans des conditions d'hygiène particulièrement défectueuses.

Enfin ils sont ainsi exposés à des contagions intérieures qui peuvent devenir quelquefois redoutables.

Toutes ces raisons justifient chez de tels sujets l'emploi de la sérothérapie à dose suffisante dès que des cultures permettent d'isoler le germe et de poser un diagnostic jusqu'alors cliniquement impossible. Aussi le professeur agrégé Lereboullet conseille-t-il

d'employer chez ces sujets l'antitoxine, mais il distingue deux cas.

Si la diphtérie est purement locale et très bénigne, 10 à 15.000 unités suffisent le premier jour. Un à deux jours plus tard on injectera à nouveau 5.000 unités.

Si au contraire l'angine s'accompagne de phénomènes généraux, la sérothérapie doit être plus intensive, soit 20.000 unités le premier jour et 10.000 unités les deux jours suivants, de manière à atteindre un total de 40.000 unités. Ces doses peuvent éventuellement, être augmentées si la diphtérie semble s'aggraver.

Par contre en clientèle de ville les conditions sont toutes différentes.

Le malade est assez souvent examiné dès le début de sa maladie, parfois aussi l'isolement est possible en ne laissant pénétrer auprès du malade que la personne chargée des soins.

Certains sujets sont encore aujourd'hui réfractaires à l'idée d'une injection de sérum, et, hésitent à s'exposer à des accidents sériques souvent plus longs et plus pénibles que l'angine dont ils sont atteints.

Enfin, nous l'avons vu, l'évolution de ces formes se fait dans la grande majorité des cas vers une guérison spontanée.

Ces considérations peuvent amener le médecin à différer l'injection sérique et à se contenter d'un

traitement banal et d'insufflation locale de sérum en poudre.

Cette thérapeutique d'attente ne peut du reste se défendre que sous quatre conditions :

- 1^o Isolement extrêmement rigoureux du malade ;
- 2^o Surveillance continuelle et injection immédiate de sérum dès l'apparition de la moindre fausse membrane ;
- 3^o Absence totale autre localisation diphtérique surtout nasale et à plus forte raison laryngée ;
- 4^o Que le malade en traitement soit un enfant déjà assez âgé ou un adulte.

A l'hôpital Pasteur beaucoup de ces malades sont simplement isolés, surveillés et soumis à un traitement purement local.

Il en est de même à l'hôpital Saint-Joseph, où l'isolement particulièrement rigoureux des malades qui pendant toute la durée de leur hospitalisation dans le pavillon ne peuvent sortir de leur chambre et ne reçoivent aucune visite, (l'entrée du pavillon étant exclusivement réservée au personnel médical et aux infirmières), a permis à M. le D^r Ferrand de traiter ainsi quelques-unes des formes bactériologiques de la diphtérie.

Sur 37 angines érythémateuses herpétiques ou pultacées, dans lesquelles l'examen du laboratoire avait montré la présence du bacille de Lœffler. 12 seulement ont été soumises d'emblée au traitement sérique de toute diphtérie.

Chez 25 autres, par contre, l'absence totale de signes cliniques propres aux angines diphtériques, malgré la présence du bacille de Lœffler dans la culture, a fait différer l'institution du traitement sérique. Ces malades ont guéri par simple traitement local et, toutes proportions gardées ne sont pas restées plus longtemps porteurs de germes que les malades soumis aux injections sériques. Il n'a du reste jamais, chez ces malades, été constaté de complications tardives.

Observations.

1^o. — En avril 1924 est hospitalisée Mme P. A..., âgée de 29 ans. Elle est atteinte d'angine érythémato-pultacée. Il existe une légère dysphagie, pas d'adénopathie. Les signes généraux sont très marqués. La température est le jour de l'entrée, 1^{er} avril, 40 degrés. Le pouls atteint 120.

Le diagnostic posé le soir de l'arrivée est celui d'angine érythémato-pultacée. Comme de coutume il est fait un prélèvement. L'ensemencement montre dans les délais normaux l'existence de bacilles moyens.

Dès le lendemain, la gorge est presque nettoyée. La température tombe (38°5). Le quatrième jour la guérison clinique est complète. Il n'existe plus de signes généraux. La malade reste porteuse de germes quelques jours. Il est dès lors institué un traitement local (application de sérum desséché). Le 22 avril : 1^{er} ensemencement négatif. La

malade sort guérie après un 2^e ensemencement négatif.

II. — Mlle C... M.-L., 18 ans est hospitalisée le 27 avril 1922. Elle est atteinte d'angine érythémato-pultacée. Dysphagie légère, pas d'adénopathie. Les amygdales très augmentées de volume sont parsemées de points blancs. Mais il n'y a pas de fausses membranes. Les signes généraux, le soir de l'entrée sont très marqués ; la température est à 40°5.

Le diagnostic clinique est celui d'angine érythémato-pultacée.

Dès le jour de l'entrée est pratiqué un ensemencement. Au bout de dix-huit heures, l'examen des cultures permet d'identifier le bacille moyen.

Mais le 28 avril au matin, l'état de la malade est très amélioré. La température est de 37°8 le matin, de 37°5 le soir. Localement la gorge est presque nettoyée. Il n'est pas injecté de sérum, mais la malade est étroitement surveillée. Le quatrième jour la guérison clinique est complète. Dès les premiers jours la malade a été soumise à un traitement spécifique local (poudre de sérum) la guérison clinique ne tarde pas à être contrôlée par l'examen bactériologique. Le 7 juin premier ensemencement négatif. Le 15 juin, deuxième ensemencement négatif. La malade sort de l'hôpital guérie le 20 juin.

III. — Mme C..., 30 ans, est traitée en décembre 1926 pour une angine banale érythémateuse. Il n'y a pas de ganglions ; les signes fonctionnels sont à peine marqués ; peu de signes généraux la température n'atteint pas 38°. La luette,

les amygdales, les piliers, la paroi pharyngienne sont très rouges. L'ensemencement est pratiqué le jour même de l'arrivée. Au bout de vingt-quatre heures on identifie le bacille moyen, l'angine disparaît en deux jours. Mais la malade, malgré le traitement local reste assez longtemps porteuse de germes. Elle ne peut sortir qu'à la fin de janvier 1927.

IV. — Le jeune J. L..., 12 ans, en avril 1925 est atteint d'une angine érythémato-pultacée légère. Il n'existe ni adénopathie, ni phénomènes généraux, température 37°5. L'angine guérit en quelques jours.

Un premier ensemencement est fait le 14 avril. Il montre la présence de bacilles moyens. Le malade reste quelques temps porteur de germe. Ce n'est que le 11 mai qu'il a un premier ensemencement négatif suivi du second huit jours plus tard, le 19 mai. Il sort guéri.

V. — Mlle G... E., est atteinte d'une angine d'apparence herpétique. Il n'y a ni fausses membranes, ni adénopathie. Le deuxième jour de l'hospitalisation le 21 décembre 1926 l'ensemencement permet de reconnaître le bacille moyen. La guérison est rapidement obtenue. La température à 39 le jour de l'hospitalisation, tombe le lendemain à 37. Cependant la malade reste porteuse de germes et n'a un premier ensemencement négatif que le 2 février 1917.

VII. — Le jeune V... G., 12 ans, est lui aussi atteint en juin 1926 d'angine érythémateuse. Le 23 juin le laboratoire permet de reconnaître l'origine diphtérique de l'angine. Dès le 2 juillet, l'ensemencement négatif.

VII. — M. M... L. est hospitalisé pour angine herpétique. Sur les amygdales existent quelques points blêmes constitués par des vésicules d'herpès. A la lèvre inférieure il y a également quelques vésicules d'herpès. La température est tombée avant l'hospitalisation. Le 29 septembre 1924, lendemain de l'arrivée, il y a dans les cultures présence de bacilles moyens. Guérison clinique en quelques jours. Mais ce n'est que le 2 novembre qu'il y a un premier ensemencement négatif.

Ces observations cliniques concordent du reste avec les anciennes observations d'Aviragnet et de Mlle Le Soudier ainsi qu'avec celle de Zoeller qui a particulièrement étudié ces aspects purement bactériologique de la diphtérie auxquels il réserve le nom de « diphtéries en feu de paille » et il considère ces formes bâtardees comme des formes allergiques, c'est-à-dire, comme des aspects anormaux de la maladie apparaissant chez des sujets dont le terrain préparé par une atteinte antérieure du bacille ne permet pas une immunité suffisante pour éviter la maladie, mais est capable de donner à l'infection une toute autre forme.

S'aidant de la réaction de Schick, et de l'anato-no-réaction dont il est l'auteur, qui permet en quelque sorte de mesurer l'immunité d'un sujet pour le bacille de Loeffler.

Il classe les différents individus en 4 groupes :

1^o Sujets à Schick fortement positif et à anatoxino-

réaction négative. Ce sont des sujets immunisés réceptifs ;

2° Sujets à Schick négatif et à anatoxino-réaction positive. Ce sont des sujets allergiques immunisés ;

3° Sujets à Schick négatif et à anatoxino réaction négative. Ce sont des sujets immunisés non allergiques ;

4° Sujets à Schick positif et à anatoxino-réaction positive. Ce sont des sujets réceptifs allergiques.

Ce sont les individus de ces derniers groupes chez lesquels on peut rencontrer des diphtéries bactériologiques, des diphtéries en « feu de paille ». Ces sujets ont déjà une immunité naturelle ou acquise qui les défend contre la virulence du germe diphtérique et dont ils peuvent profiter au point de vue thérapeutique.

LE PHLEGMON DE L'AMYGDALE A BACILLES DE LŒFFLER

Tout différent des formes précédentes est le phlegmon de l'amygdale à bacilles de Lœffler.

C'est une forme relativement assez fréquente de l'angine diphtérique. Alors que nous avons vu les diphtéries larvées évoluer spontanément dans la grande majorité des cas vers la guérison, il n'en est plus de même dans cette forme toute particulière de l'angine diphtérique.

Bien avant que la bactériologie ait permis d'isoler les bacilles de Klebs Lœffler, les anciens auteurs signalaient déjà cette forme, dont l'étiologie leur restait, bien entendu, inconnue.

Dès 1859, Maingault signale l'existence possible à la suite de certaines amygdalites phlegmoneuses de paralysies du voile du palais. Lasègue dans son *Traité des angines* signale « qu'au cours de certains phlegmons de l'amygdale on voit chez les adolescents la maladie entraîner une déperdition des forces qu'on n'avait pas lieu d'attendre et qui tient à l'âge du malade plus encore qu'à l'intensité de l'infection ».

En 1908, L. Martin dans une communication à la Société médicale des hôpitaux rapporte plusieurs observations de phlegmons amygdaliens d'origine diphtérique. En 1904, Maire, dans sa thèse, cite de nombreuses observations de cette forme atypique de la diphtérie.

Cependant, Marfan dans les *Leçons cliniques sur la diphtérie*, tout en reconnaissant comme possible chez l'adulte l'existence de telles formes, déclare n'en avoir jamais rencontré chez l'enfant, ce qui, vraisemblablement, tient à la plus grande rareté du phlegmon de l'amygdale en médecine infantile.

Plusieurs explications ont été données de l'origine de ces phlegmons : Certains auteurs les considèrent comme dûs à des associations :

Coexistence de diphtérie et de phlegmon amygdalien de germe causal banal, streptocoque ou staphylocoque ou bien association du bacille avec un autre germe, ne donnant plus l'angine commune, mais l'angine atypique qu'est le phlegmon de l'amygdale, rapprochant ainsi ce dernier de la strepto-diphtérie. Cependant, entre ces deux aspects cliniques : phlegmon de l'amygdale à bacilles de Loeffler et strepto-diphtérie existe une différence capitale : le pronostic.

Enfin la plupart des cliniciens et avec eux L. Martin et Maire croient à l'origine essentiellement diphtérique de cette forme. Le bacille de Loeffler seul provoque dans ce cas une réaction de défense

intense et une réaction inflammatoire très accusée. Si l'erreur de diagnostic conduit à l'ouverture de ce phlegmon, il est exceptionnel d'y trouver du pus. Enfin, signe important, il existe toujours dans cet aspect de la maladie une fausse membrane. Ce sont là les 2 signes cliniques essentiels du phlegmon amygdalien à bacilles de Loeffler et qui suffisent à le distinguer du phlegmon typique à germe banal.

Il existe alors un élément inflammatoire très prononcé pouvant revêtir un aspect particulier différent de l'aspect œdémateux que l'on rencontre dans les phlegmons typiques et qui, lorsqu'il s'étend aux 2 amygdales et à la luette, obstrue complètement l'isthme du gosier.

Cet œdème considérable peut à lui seul masquer la fausse membrane, si elle siège sur le pilier postérieur, la face postérieure amygdalienne ou la paroi pharyngienne, et c'est ainsi qu'il simule à s'y méprendre le véritable phlegmon amygdalien.

La lésion est presque toujours unilatérale, ce qui est déjà une exception dans une angine diphtérique, de plus elle s'accompagne presque toujours de trismus ce qui contribue encore à rapprocher sa symptomatologie de celle du phlegmon amygdalien ou péri-amygdalien pur. Enfin comme dans toute diphtérie il existe d'une façon constante une légère adénopathie sous-maxillaire.

Cependant il existe entre le véritable phlegmon amygdalien et l'angine diphtérique d'aspect phleg-

moneux toute une série de signes différentiels.

Dans ces formes de la diphtérie, l'état général est moins atteint que dans le phlegmon amygdalien typique. La douleur est également moins vive. Mais le plus souvent la fétidité de l'haleine, la pâleur, et l'asthénie des sujets peuvent d'emblée faire songer à la diphtérie. Enfin le plus souvent, il existe une fausse membrane.

L'unilatéralité de la lésion et le siège souvent postérieur de la fausse membrane, masquée par les réactions inflammatoires sont les deux causes qui, malgré les nuances cliniques rendent le diagnostic différentiel entre les 2 affections souvent hésitant.

Ainsi doit-on ici, encore plus que dans les autres formes d'angines, vérifier bactériologiquement le diagnostic clinique.

L'aspect clinique bien particulier de cette forme, la présence d'une fausse membrane, l'évolution traînante et la possibilité des complications précoces ou tardives indiquent formellement l'application du traitement sérique dès l'apparition des premiers signes cliniques.

L'antitoxine, ou à son défaut le sérum, et l'extrait total de surrénale sont au même point indiqués que dans l'angine diphtérique typique. Encore ne faut-il pas oublier qu'il s'agit d'une forme atypique de diagnostic clinique difficile, véritable crypto diphtérie, et que le diagnostic n'a pas toujours été posé dès le début :

Observation.

M..., âgé de 20 ans entre en avril 1927 à l'hôpital Saint-Joseph. Il est malade chez lui depuis cinq jours, accusant une gêne à la déglutition particulièrement marquée et du trismus rendant toute alimentation solide impossible. Il se dit atteint d'angine et s'est traité jusqu'alors, sur les conseils d'un ami médecin par de grands lavages de gorge et l'application de collutoire.

La bouche est ouverte très difficilement ne permettant qu'avec peine l'examen clinique de la gorge.

L'amygdale gauche est très œdématiée repoussant la luette vers la droite. Le gonflement occupe toute la portion gauche du voile et le pilier antérieur ; au toucher l'amygdale est très douloureuse, mais il est impossible d'apprécier par la perception d'un point ramolli et fluctuant l'existence possible de pus. Il existe de petits ganglions sous-maxillaires roulant sous le doigt, sans périadénite sensible à la palpation.

La langue est saburrale recouverte d'un enduit blanchâtre, le teint est pâle et terreux, l'asthénie très marquée. L'haleine est fétide.

La température n'est qu'à 38°5, le pouls bat régulièrement mais dépasse 100 pulsations à la minute. Il n'existe dans les urines aucune trace d'albumine.

Dès le jour de l'entrée l'interne de garde porta le diagnostic du phlegmon de l'amygdale, mais néanmoins est pratiquée une culture sur sérum coagulé. Or cette culture

montra au bout de vingt heures l'existence d'un bacille diphtérique moyen.

Le malade est dès lors soumis au traitement sérothérapique. Il lui est injecté, comme à la plupart des malades de l'hôpital Saint-Joseph, du sérum ancien de l'Institut Pasteur.

Le troisième jour la gêne à la déglutition et le trismus sont déjà beaucoup moins marqués. L'œdème du pilier antérieur et de l'hémi voile gauche est en régression et permet ainsi d'apercevoir, au niveau du pilier postérieur et du pharynx, une fausse membrane typique.

Le traitement sérique a été normalement continué et le malade est sorti guéri.

L. Martin dans sa communication à la Société médicale des hôpitaux et Maire dans sa thèse citent toute une série d'observations analogues. Ils rapportent en outre des cas de paralysies et des syndrômes malins tardifs en tous points analogue à ceux observés au cours des angines communes. Le phlegmon de l'amygdale à bacilles de Loeffler n'est donc qu'une forme banale de la diphtérie.

LES ANGINES CLINIQUEMENT DIPHTÉRIQUES A EXAMEN DE LABORATOIRE NÉGATIF

L'angine diphtérique aussi bien dans ses formes les plus communes que dans ses aspects cliniques les plus graves pose parfois un problème diagnostic et par conséquent thérapeutique de la plus haute importance : l'aspect est celui d'une diphtérie typique, il existe des fausses membranes avec adénopathie bilatérale. Le cas est isolé se produisant en dehors de toute période d'épidémie ; plusieurs examens bactériologiques restent négatifs. Est-on en présence d'une diphtérie et faut-il avoir recours à la sérothérapie ? Ou bien au contraire, sur la foi de l'examen de laboratoire, est-on en droit malgré l'aspect clinique d'écarter le diagnostic de la diphtérie ?

Toutes considérations sur le diagnostic différentiel des angines diphtériques sortant du cadre de ce travail, les angines ulcéro-membraneuses nettement différentielles cliniquement des angines pseudo-membraneuses ne sauraient trouver place dans cette discussion thérapeutique.

Seules seront étudiées les angines à fausses membranes bilatérales avec adénopathie pour lesquelles tout diagnostic différentiel avec l'angine diphtérique est impossible sans le secours du laboratoire. Ces angines sont, à la vérité, rarement observées: il s'agit le plus souvent d'angines des maladies infectieuses de la syphilis et de la fièvre herpétique.

Toutes ces formes peuvent induire en erreur, l'aspect clinique étant celui de l'angine diphtérique la plus banale.

Au cours de la rougeole, de la variole, de la varicelle, de la typhoïde, les angines à fausses membranes sont l'exception.

Le plus souvent elles sont de nature nettement diphtérique. Il n'en est pas de même au cours de la scarlatine.

Depuis les travaux de Wurtz et Bourges il est classique de considérer les angines à fausses membranes précoces de la scarlatine comme non diphtériques. Par contre, au cours des angines tardives, l'association entre bacilles diphtériques et streptocoques serait la règle. Cette règle est cependant loin d'être absolue.

Si cliniquement en effet l'aspect de la fausse membrane, l'œdème qui enchâsse cette fausse membrane, les ulcérations, les hémorragies sous-jacentes et l'adénopathie reproduisent exactement le tableau d'une angine diphtérique, il n'en est pourtant pas moins vrai, qu'un certain nombre de ces

angines sont dues, non au bacille de Lœffler, mais bien au streptocoque.

« En 1895, écrit M. le Professeur Marfan, au pavillon de la scarlatine, nous avons examiné avec Apert la gorge de plus de 400 scarlatineux et nous n'avons jamais trouvé de bacilles de la diphtérie, pas plus au commencement qu'à la fin de la maladie, pas plus lorsque l'angine était pseudo-membraneuse que lorsqu'elle était pultacée ».

Ces années dernières notre maître M. le D^r Ferland n'a pu, parmi les nombreuses scarlatines hospitalisées à Saint-Joseph observer qu'un seul cas d'association avec la diphtérie. Il s'agissait là d'une angine du déclin de la scarlatine, et encore dans ce cas isolé y avait-il eu contagé direct avec une malade atteinte d'angine diphtérique.

Cependant il ne faudrait pas conclure que l'association entre scarlatine et diphtérie soit rare. « Dans le même service, écrit toujours le P^r Marfan, mais en 1901 c'est-à dire au moment d'une grave épidémie de diphtérie, Variot et Roy ont observé 41 cas d'angines pseudo-membraneuses sur 139 scarlatines. Vingt et une fois l'angine était due au bacille de Lœffler et ces diphtéries s'étaient montrées aussibien au début qu'à la fin. »

Nous-mêmes, à l'hôpital Bretonneau dans le service de M. le D^r Guinon et à l'hôpital Trousseau dans le service de notre vénéré maître le D^r Papillon, avons pu observer plusieurs exemples d'angines bac-

tériologiquement diphtériques au cours de la scarlatine.

Elles nous ont néanmoins paru plus fréquentes, comme le veulent les classiques, à la période de desquamation qu'à la période d'invasion.

En pratique ces exemples nous montrent qu'au cours de la scarlatine une angine peut fort bien être diphtérique, de même que l'aspect clinique le plus typique ne saurait faire affirmer le diagnostic de diphtérie. Il faut donc toutes les fois que cela est possible baser son diagnostic uniquement sur l'examen de laboratoire.

Il sera donc préférable de s'abstenir d'injecter d'emblée du sérum avant tout examen bactériologique : « Si l'angine, comme le fait très justement observer, M. Marfan, est peu étendue, si elle s'accompagne d'adénopathie légère, si elle ne coexiste pas avec du coryza ou avec des signes laryngés, si elle n'est pas survenue en milieu épidémique. Mais dès qu'une de ces conditions est réalisée, l'injection de sérum sera pratiquée tout de suite sans attendre l'examen bactériologique. »

La scarlatine n'est pas la seule affection qui puisse s'accompagner d'angines à fausses membranes dont l'aspect soit à s'y méprendre celui de la diphtérie. La syphilis elle aussi peut donner lieu à des lésions des amygdales d'aspect diphtéroïde.

L'unilatéralité de l'accident primaire et de son adénopathie, l'induration toute spéciale dont il s'ac-

compagne, et l'absence de bacille de Loeffler dans lesensemencements sont suffisants pour permettre de distinguer nettement chancre de l'amygdale recouvert d'une membrane diphtéroïde et diphthérie.

Le doute persiste souvent plus longtemps quand il s'agit d'accidents secondaires.

Des plaques muqueuses bilatérales peuvent recouvrir les amygdales. Elles s'accompagnent parfois d'une fausse membrane d'aspect diphtérique. L'adéno-pathie dans ce cas est bilatérale. Il y a souvent une légère élévation de température avec fléchissement de l'état général.

M. le P^r Marfan cite à ce sujet l'observation suivante, qui montre combien en de pareils cas peuvent être hésitant le diagnostic et difficile la thérapeutique :

« Un jeune homme de 18 ans vint me consulter pour un mal de gorge qu'il avait depuis deux mois et pour lequel il avait déjà vu deux médecins. Le premier, médecin de sa famille, sur la vue de la gorge lui avait immédiatement injecté du sérum et avait fait faire l'examen bactériologique de l'exsudat pharyngé celui-ci fut négatif et le sérum ne modifia nullement l'état du pharynx. Le malade s'adressa alors à un autre médecin qui fit des attouchements avec divers topiques (acide salicylique, acide phénique). Ils n'eurent aucun résultat favorable, la gorge restait recouverte de fausses membranes.

Malgré cela l'état général restait excellent, l'appétit était

bon, il n'y avait pas de fièvre et le malade sortait et vivait comme s'il eut été bien portant. Il n'avait qu'un peu de gêne à la déglutition. Quand il s'adressa à moi, je fus tellement frappé de l'aspect du pharynx que malgré ce qu'il racontait, je lui demandai de faire faire encore un examen bactériologique et s'il était négatif d'en faire refaire un second : les deux examens furent négatifs. Je pensais à la syphilis, mais il n'en présentait aucun signe. Il niait avoir eu une maladie vénérienne quelconque. Il niait même avoir jamais eu de rapports sexuels. C'est alors que je l'adressai à un laryngologiste M. Lubet Barton en le priant de me donner son avis. Celui-ci conseilla d'essayer malgré tout le traitement antisyphilitique.

Le malade y fut soumis; sa gorge se détergea rapidement. Quand les fausses membranes furent tombées, on vit qu'elles recouvraient de véritables plaques muqueuses. Plus tard il y eut d'autres manifestations syphilitiques et le jeune homme finit par avouer qu'il avait eu des relations sexuelles et une érosion de la verge (1). »

Parmi les affections relativement fréquentes et d'allure essentiellement bénigne il en est une qui peut parfois reproduire l'angine diphtérique. C'est l'angine herpétique par la confluence des vésicules et des disques fibrineux pseudo-membraneux qui succèdent à la phase vésiculaire.

L'évolution de l'affection, quand il a été donné de

1. In Marfan, *Leçons cliniques sur la diphtérie*. Paris, 1903, reproduites *in extenso*, p. 76-77.

l'observer dès le début, le frisson brusque de l'invasion, rappelant le frisson pneumonique, la céphalalgie, l'intensité de la courbature et la coexistence d'autres localisations de vésicules herpétiques sont des éléments de diagnostic classiques. Il persiste malheureusement toujours des doutes : les vésicules d'herpès ne sont pas rares au cours des angines diphtériques vraies.

Dieulafoy déjà avait signalé l'existence d'angines, diphtériques à forme herpétique, Marfan a nié l'existence de ces angines. Nous avons vu qu'Aviragnet puis Mlle Le Soudier, en s'appuyant sur des examens bactériologiques ont repris cette ancienne conception et ont étudié ces formes sous le nom d'angines diphtériques larvées.

Le diagnostic d'angine à fausses membranes d'origine herpétique ne saurait donc être accepté qu'avec la plus grande réserve.

Il est enfin classique, à la suite de traumatisme opératoire (amygdalectomie) d'observer les formations de fausses membranes en tous points similaires aux fausses membranes du bacille de Loeffler et dont la cause ne peut être mise en évidence que par des épreuves bactériologiques. Nous ne mentionnerons pas les fausses membranes d'origine chimique dues à l'application de caustiques qui ne sont plus guère rencontrées actuellement. En principe, lorsque l'on a éliminé scarlatine, syphilis, et amygdalectomie, il semble impossible de rejeter un diagnostic de

diphthérie s'imposant cliniquement, sur l'existence d'un ou de deux examens de laboratoire négatifs.

En effet un ensemencement est toujours une opération délicate faite parfois à l'hôpital ou en ville, par des personnes qui ne savent pas y apporter toutes les précautions nécessaires et les causes d'erreur sont alors nombreuses. Ce sont ces causes d'erreur qu'il faut soigneusement rechercher lorsque la réponse du laboratoire semble paradoxale.

Un ensemencement doit être fait avec une spatule de platine ou d'acier. Il faut avec cette spatule toucher, s'il s'agit d'une angine à fausses membranes, non la fausse membrane mais la muqueuse environnante. S'il s'agit d'une forme érythémateuse le prélèvement doit porter sur la face postérieure de la luette, le sommet de l'amygdale ou les piliers postérieurs. Dans tous les cas il faut ensemer deux tubes de sérum sans recharger la spatule, s'il s'agit d'une forme commune, il est préférable d'en ensemer trois s'il s'agit d'une diphthérie maligne, l'abondance des bactéries surajoutées risquant d'étouffer par son développement le bacille de Loeffler qui dès lors passe inaperçu. Enfin s'il existe un coryza surajouté, il ne faudra jamais omettre d'ensemencer cet écoulement nasal. La spatule avec laquelle est faite l'ensemencement doit être soigneusement refroidie avant que soit commencée l'opération.

Les tubes de sérum coagulé préparés depuis trop longtemps ou trop secs ne permettent pas aux

colonies du bacille diphtérique de pousser normalement. Les grands lavages très antiseptiques prolongés pendant longtemps avant l'ensemencement peuvent retarder l'éclosion des cultures.

Enfin ces cultures doivent être déposées dans une étuve fréquemment surveillée pour qu'il n'y ait point de dérèglement durant la nuit.

Malgré de telles précautions, il existe des examens de laboratoires négatifs malgré l'évidence clinique.

Ces examens de laboratoire ne sont pas suffisants pour faire rejeter un diagnostic de diphtérie qui s'impose cliniquement en dehors des cas précédemment étudiés : scarlatine, syphilis, amygdalectomie. Il est prudent, nous l'avons vu de ne tenir aucun compte, sauf exceptions rarissimes, des fausses membranes d'origine herpétique.

Dès lors, malgré la négativité des ensemencements, la prudence est dans l'institution rapide du traitement antidiphtérique classique. C'est ainsi qu'il a toujours été procédé dans le service du D^r Ferrand.

Observations.

I. — Mlle I. de R..., âgée de 21 ans est hospitalisée en novembre 1926. Elle est malade depuis quinze jours lorsqu'elle entre à l'hôpital Saint-Joseph. Selon les renseignements qu'elle fournit, l'affection aurait débuté comme un phlegmon amygdalien et une incision aurait même été faite au niveau d'une amygdale.

Le jour de l'entrée, l'aspect clinique est celui d'une diphtérie très grave. De grosses fausses membranes, adhérentes presque noires, d'aspect gangréneux laissant une muqueuse ulcérée et saignante occupent les deux amygdales, la luette et la paroi du pharynx. Elles s'accompagnent d'adénopathies volumineuses donnant presque l'aspect du cou proconsulaire. Le jour de l'arrivée la température est à 39, le pouls accéléré et hypotendu, l'état général est très atteint. Plusieurs cultures sont faites sur sérum coagulé, mais ne mettent en évidence que des germes banaux. Il n'est pas possible de déceler le bacille de Klebs Loeffler.

Malgré la sérothérapie, la malade meurt le sixième jour en hyperthermie. L'évolution est celle d'une diphtérie maligne.

II. — Mme B..., 35 ans est hospitalisée d'urgence en avril 1926. Elle présente une angine avec fausses membranes occupant la luette, le pharynx et les amygdales et s'accompagnant d'une grosse adénopathie. La toux est rauque et la voix est éteinte. Il existe un tirage sus-ternal net. Le seul ensemencement qu'il a été possible de pratiquer ne met pas en évidence le bacille diphtérique. Malgré l'injection de sérum et la trachéotomie, la malade est morte cinq heures après son arrivée.

III. — Le 13 novembre 1922 entre à l'hôpital Saint-Joseph un enfant de 3 ans, le jeune B... André, pour angine suspecte. A l'examen clinique apparaissent des fausses membranes qui recouvrent les amygdales, s'accompagnant d'une adénopathie sous maxillaire discrète. La voix est éraillée et

la toux rauque. La température le jour de l'entrée est de 38. Le pouls à 100. Il n'existe pas d'albuminurie.

Tous les examens de laboratoire restent négatifs au point de vue diphtérie.

L'enfant est néanmoins soumis au traitement sérothérapique. La guérison clinique fut rapide. Mais pendant la convalescence apparut une paralysie du voile du palais, qui vint ainsi confirmer le diagnostic clinique précédemment porté.

IV. — Mlle M .. Hélène, est soignée en 1924 pour angine suspecte.

Le jour de l'entrée, des fausses membranes bilatérales recouvrent amygdales et piliers. Elles s'accompagnent d'adéno-pathies sous-maxillaires, la température est à 38, le pouls à 90.

Dans aucun ensemencement il n'est possible de trouver de bacilles diphtériques.

La malade soumise au traitement habituel des angines diphtériques est sortie guérie.

Notons qu'avant son entrée à l'hôpital elle avait subi plusieurs badigeonnages de la gorge au bleu de méthylène.

V. — Mlle F.. R., en octobre 1924 est traitée pour angine à fausses membranes.

A l'arrivée, la gorge est encombrée de fausses membranes (amygdales, piliers, paroi postérieure du pharynx). La température est à 38, le pouls à 100, oligurie, la quantité d'urine émise par vingt-quatre heures n'atteint pas un 1/2 litre. Elle contient en outre une notable quantité d'albumine.

Dans aucun ensemencement il n'est possible de déceler le

bacille diphtérique. La malade est néanmoins soumise au traitement sérothérapique. La guérison clinique est obtenue à la quatrième injection de sérum.

LA QUESTION DU BACILLE COURT

Le plus souvent, on procède à l'ensemencement, des exsudats de gorges suspectes de diphtérie de la façon suivante, les produits suspects sont ensemencés sur sérum coagulé et mis à l'étuve pendant vingt ou vingt-quatre heures. A ce moment on cherche dans les cultures les bacilles à Gram positif, présentant la morphologie des bacilles diphtériques.

On ne se contente pas le plus souvent d'une réponse affirmative ou négative, mais on apprécie en outre la taille du bacille et c'est ainsi qu'a pu s'établir le dogme de regarder comme virulent le bacille long et le bacille moyen et de refuser tout pouvoir toxique au bacille court, à tel point que certains médecins ont pu regarder comme avirulent le bacille court et sont portés à n'en pas tenir compte.

Du reste dans la grande majorité des cas les résultats fournis par une telle méthode sont largement suffisants pour les besoins de la clinique et L. Martin a pu écrire que, quand il s'agit d'angines pseudo-membraneuses dans 95 % des cas les germes ainsi isolés sont des germes virulents.

Mais ce procédé, qui est loin d'être exact au point de vue de la science bactériologique, présente en outre au point de vue clinique des imperfections dont le médecin doit savoir tenir compte.

On tient le plus souvent comme nettement virulents le bacille long et le bacille moyen ; mais il n'est nullement démontré que le bacille court soit dans tous les cas un germe avirulent négligeable.

Ce qui semble avoir fait établir ce principe, c'est le fait que le bacille court est le germe dont la morphologie se rapproche le plus de celle des bacilles diphtérimorphes, et ces bacilles diphtérimorphes cultivent eux-mêmes, dans la grande majorité des cas, sur sérum coagulé.

« Sur la foi de ce procédé ont pu écrire des auteurs contemporains, des bactériologistes ont fait isoler jusqu'à 75 % des soldats de certaines garnisons obligeant l'autorité militaire à louer de multiples locaux pour loger ces soi-disants porteurs de germes. De telles mesures auraient tôt fait d'entraîner la faillite de la prophylaxie. Heureusement l'application de nouvelles méthodes de diagnostic est venue montrer toute l'étendue de l'erreur commise dans l'identification de bacilles. Là où l'on avait isolé 75 % des effectifs des recherches précises montraient qu'il n'y avait que 6 % de porteurs réels de bacilles diphtériques (1) ».

1. Aviragret, Weill Hallé Marie, *Journal médical français*, oct. 1920.

Ainsi donc, dans la question des porteurs de germes, il est avéré que si l'on ne pratique pas les épreuves de laboratoires complémentaires nécessaires, on risque de prendre pour des bacilles diphtériques des germes diphtérimorphes.

Lœffer, du reste, a lui même contribué à créer la confusion en isolant un bacille qu'il a regardé comme différent du germe diphtérique et qu'il a dénommé pseudo-diphtérique ; cette confusion est le point de départ entre la longue controverse entre les bactériologistes unicistes et les bactériologistes dualistes.

On discute même sur le terme de bacille pseudo-diphtérique. Certains appellent ainsi tous les germes diphtérimorphes tandis que la grande majorité des bactériologistes réservent cette appellation au bacille isolé en 1887 par Hoffmann, hôte si fréquent du pharynx qu'on le trouve dans la gorge de 50 % des enfants des classes pauvres.

Bacilles diphtériques et bacilles diphtérimorphes appartiennent les uns et les autres au genre corynebactérium. Ce genre comprend le bacille diphtérique vrai ou corynebactérium diphtheriae de Lœffler, qui comprend lui-même deux groupes, les germes virulents et les germes avirulents, extrêmement rares ; et les bacilles diphtérimorphes dont les plus connus sont le corynebactérium commune d'Hoffmann et le bactérium cutis commune de Ch. Nicolle, le corynebactérium Herosis ou bacille diphtérimorphe de la

conjonctive qui sont fréquemment rencontrés, le bactérium Hoagii, le bactérium flavidus de Morse et le bactérium coryzae segmentum, qui sont des raretés.

A l'examen direct par frottis sur lame et double coloration de Gram tous ces bacilles sont difficilement mis en évidence. Suivant cette méthode « les bactériologistes qui ont fait les recherches les plus soigneuses, comme Hector et Pugh, n'arrivent à trouver que 57 à 58 % de résultats positifs dans l'angine diphtérique confirmée, et encore risque-t-on de confondre certains bacilles, le streptothrix et le leptothrix avec le bacille diphtérique, quoique ces derniers présentent des granulations polaires.

En culture sur sérum coagulé bacille court et bacille diphtérimorphe ne sont guère reconnaissables que pour des observateurs particulièrement exercés, encore coexistent-ils souvent dans les cultures.

Le bacille d'Hoffmann pousse aussi vite que le bacille diphtérique. Les colonies sont plus jaunâtres, plus translucides que celles du bacille diphtérique. Leurs contours sont plus irréguliers. La culture du bacille diphtérique est toujours très sèche, celle du bacille d'Hoffmann plus humide et plus brillante.

A l'examen microscopique les caractères différentiels de ces germes ne peuvent être également reconnus qu'avec une très grande habitude. La longueur est pour le bacille court 2 à 3 μ , pour le

bacille d'Hoffmann d' $1\ \mu$ 5 à $1\ \mu$ 7. Le bacille cutis commune a les mêmes longueurs que le bacille court.

Le corps microbien du bacille court est limité par deux lignes parallèles. Celui du bacille d'Hoffmann par deux lignes convexes en dehors donnant au germe l'aspect d'une navette (Barbier), d'un pain d'orge (L. Martin).

Le bacille diphtérique est mince, le bacille d'Hoffmann est renflé et trapu. Enfin classiquement le bacille diphtérique présente les granulations polaires d'Ernst Neisser que l'on ne rencontre pas sur le bacille d'Hoffmann ; cependant Aviragnet, Weil Hallé et Marie ont rencontré à titre, il est vrai exceptionnel, des bacilles diphtériques dépourvus de granulations, tandis que par contre des granulations typiques pouvaient se voir aux extrémités polaires de certains bacilles d'Hoffmann.

Enfin le bacille cutis commune n'a aucun caractère distinctif permettant de le distinguer morphologiquement du bacille diphtérique, cependant il cultive beaucoup plus lentement que ce dernier et que le bacille d'Hoffmann.

Ainsi donc bacille court et bacille d'Hoffmann sont très difficiles à distinguer et il faut dès lors pratiquer l'épreuve de la fermentation des sucres et celle de l'anaérobiose en gélose profonde glucosée de Veillon.

Mais ces épreuves de certitude présentent un grave inconvénient : celui de demander un délai de

plusieurs jours. Et si l'on néglige ces épreuves les éléments de diagnostic basés sur la morphologie restent incertains. Ajoutons enfin qu'il est possible de voir s'allonger le bacille d'Hoffmann, qui prend alors l'aspect du bacille diphtérique moyen ; mais ces bacilles sont plus épais que le diphtérique moyen, et se groupent le plus souvent en parallèles. Il est possible également que sur un étalement de nombreux bacilles d'Hoffmann on puisse trouver quelques bacilles courts.

Aviragnet, Weil-Hallé et Marie prétendent du reste qu'à côté du bacille court, il est habituel de rencontrer du bacille moyen et que les cultures pures de bacilles courts risquent fort, si sont omises les épreuves de vérification de fermentation des sucres et de l'anaérobiose, d'être plus simplement des cultures de bacilles d'Hoffmann.

Ainsi donc le bacille court véritable ne serait pas si différent des autres bacilles diphtériques. « En réalité cette division a été la source d'erreurs nombreuses et elle a entretenu la confusion entre le bacille court et le bacille d'Hoffmann infiniment plus commun que ce dernier, ce qui expliquait que le bacille court passait pour peu ou pas dangereux. Le terme de bacille court était devenu synonyme de bacille douteux. Il n'y a pas d'intérêt à garder aujourd'hui cette division que ne justifie pas non plus la prétendue existence d'un pouvoir toxigène spécial. La malignité de la diphtérie se juge

aux signes cliniques et non à la longueur des bacilles (1). »

Du reste l'inocuité du bacille court ne peut être prouvée que par la recherche de la virulence du germe. Cette recherche se fait en injectant deux centimètres cubes de culture en bouillon de bacilles à deux cobayes, dont l'un a reçu au préalable 1 centimètre cube de sérum antidiphtérique.

Dans le cas de virulence, l'injection chez le cobaye non traité par le sérum préventif amène la mort avec des lésions caractéristiques de la diphtérie.

Ces épreuves montrent que non seulement le bacille, mais encore le bacille moyen et le bacille long peuvent, dans certains cas assez rares, être dépourvus de toute virulence. Roux et Yersin ont depuis longtemps constaté que des bacilles recueillis au cours d'angines diphtériques incontestables, diminuaient de virulence au fur et à mesure que la diphtérie évoluait vers la guérison et, qu'inoculés au cobaye ces bacilles pouvaient ne produire que de l'œdème local ou être même complètement avirulents. S'ils n'ont du reste pas pu rendre complètement inactif un bacille, par contre, par association avec un autre germe, le streptocoque, ils ont redonné de la virulence à un germe qui ne produisait plus que de l'œdème local chez le cobaye. La toxine produite

1. Aviragnet, Weil Hallé Marie, *Diagnostic bactériologique de la diphtérie*. (Le Journal médical français, octobre 1920).

par ces bacilles dégénérés présente toutes les propriétés physiologiques de la toxine légitime.

Roux et Yersin ont donc été amenés à conclure que la virulence des bacilles diphtériques n'était pas fonction de leur variété, mais que tout bacille diphtérique vrai, long, court ou moyen pouvait être virulent, ce qui est la règle, avirulent, ce qui est l'exception.

Ainsi donc s'il est vrai que dans la majorité des cas, le bacille court ne soit que peu virulent, ce n'est pas là un axiome sur lequel il faille faire reposer pronostic et thérapeutique de l'angine diphtérique. Mais, par contre, dès qu'un examen bactériologique a permis par les épreuves les plus sûres de la fermentation des sucres et de l'anaérobiose de différencier du trop commun bacille d'Hoffmann ou de tout autre bacille diphtérimorphe, le rare et légitime bacille court, il faut traiter le sujet sur l'aspect clinique de son angine, au même titre que si le germe causal était un bacille long ou moyen.

Du reste tout bacille court est capable d'entraîner les mêmes lésions que les autres germes diphtériques.

Observation

Le jeune T... M... entre à l'Hôpital Saint-Joseph dans le service de notre maître le Dr Ferrand le 21 décembre 1924. Les deux amygdales et la paroi pharyngée sont recouvertes

de fausses membranes. Il existe du jetage nasal, l'haleine est fétide, l'adénopathie est très marquée donnant l'aspect clinique du cou proconsulaire.

L'état général est mauvais. La température est à 39, le pouls dépasse 120. Les urines contiennent de grosses quantités d'albumine.

Il est fait le jour de l'entrée un prélèvement au niveau de la gorge et un prélèvement de l'écoulement nasal. Les cultures ne montrent dans le prélèvement de la gorge que du staphylocoque et dans le prélèvement nasal du bacille court.

Un second ensemencement fait quelques jours après ne met en évidence que des cocci, du stéptocoque et ne permet plus de chercher aucun bacille diphtérique.

Malgré le résultat presque négatif de l'examen du laboratoire, en se basant uniquement sur les signes cliniques, le traitement sérothérapique a été institué dès le premier jour et continué les jours suivants.

Les fausses membranes sont en régression le quatrième jour, mais ce n'est que le neuvième jour que le malade est apyrétique et qu'il n'y a plus trace d'adénopathie. Les urines cependant contiennent encore par litre deux grammes d'albumine.

Pendant la convalescence il y a parésie du voile du palais, voix nasonnée et difficulté à la déglutition des liquides qui refluent par le nez, sans que toutefois l'examen clinique puisse déceler une modification objective au niveau du voile.

CONCLUSIONS

De ce travail peuvent se déduire les conclusions suivantes :

1° Le traitement de choix de l'angine commune de la diphtérie est actuellement l'antitoxine associée à l'extrait surrénal. Des doses moyennes sont suffisantes pour une diphtérie d'intensité moyenne.

2° Aux angines graves doivent être réservées les doses massives de sérum et l'injection d'extrait per-surrénal. Dans ce cas il semble actuellement que l'ancien sérum, à la fois antitoxique et antimicrobien, soit plus fidèle que l'antitoxine.

3° Si la diphtérie se produit chez un sujet adulte ou enfant, le nourrisson est excepté, vacciné dans l'année, elle est d'une très grande bénignité. Lorsque la vaccination est assez récente, et si la 3^e injection n'a pas été pratiquée, il est préférable avant l'emploi du sérum, d'injecter la 3^e dose d'anatoxine qui suffit souvent à renforcer l'immunité et à favoriser l'évolution vers la guérison spontanée.

4° Les angines larvées de la diphtérie sont des formes très atténuées de la maladie, qui ont elles aussi tendance à la guérison spontanée, mais doi-

vent pendant le cours de leur évolution être quotidiennement surveillées.

5° Le phlegmon de l'amygdale à bacilles de Loeffler n'est pas une angine larvée, mais bien au contraire, on peut dire qu'il est une angine diphtérique vraie, avec fausse membrane, souvent difficilement perceptible, relevant du traitement légitime de toute diphtérie banale.

6° Exception faite des angines à fausses membranes qui peuvent se manifester au cours de la scarlatine, de la syphilis secondaire, ou apparaissent comme consécutives à l'amygdalectomie, toutes les angines pseudo-membraneuses bilatérales avec adénopathie, malgré l'absence d'examen de laboratoire positif, doivent être considérées comme d'étiologie diphtérique et traitées comme telles.

7° Enfin, malgré l'existence certaine mais rare de bacilles diphtériques avirulents, très souvent confondus avec les bacilles diphtérimorphes, le bacille court, bacille diphtérique vrai, est capable d'avoir la même virulence et d'entraîner les mêmes lésions que les autres germes diphtériques légitimes.

Vu : le Président de thèse,
NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Apert.* — Précis des maladies des enfants. Paris, 1924 (p. 143 et suiv.).
- Audibert.* — Intra-démoréaction à la toxine diphtérique. Réaction de Schick. Thèse de Paris, 1921.
- Aviraguet (E. C.) Weill Hallé (B.) Marie (P. L.).* — L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie. La Réaction de Schick (Journal médical français, janvier 1920).
- Le diagnostic bactériologique de la diphtérie (Journal médical français, janvier 1920).
- Barbier.* — Nouvelles recherches sur les formes cliniques et bactériologiques de la diphtérie (Bull. Soc. méd. hop. 1897).
- Besançon.* — Le bacille dyphtérique. Précis de microbiologie clinique.
- Blehmann.* — L'angine diphtérique. (Les feuillets du Pédiâtre. Paris, 1926).
- Nouveau cas d'orchite aiguë accident sérique (Soc. de Pédiâtrie du 8 juillet 1924).
- Bouchet.* — Traitement de la diphtérie par les injections massives du sérum. Th. de Paris, 1920.
- Carnot, Rathery, Harvier.* — La sérothérapie antidiphtérique. (Précis de thérapeutique. Paris, 1926).
- Castaigne.* — Les insuffisances surrénales au cours des maladies infectieuses (Bull de la Soc. méd. hop., 17 février 1912).

Corbel. — Prophylaxie de la diphtérie dans les écoles de la ville.
Thèse de Paris, 1920.

Dieulafoy. — Angines diphtériques à forme herpétique (Bulletin
académie de Méd. des 11 juin, 2 et 30 juillet 1895).

Dopter et Sacquepée. — Le bacille diphtérique. (Précis de Bac-
tériologie).

Dubreuil (Mlle Marie). — Sérums thérapeutiques épurés. Thèse
de Paris, 1925.

Faroy. — Leçon sur les bacilles diphtériques et diphtérimorphes.
Cours de bactériologie de l'amphithéâtre de Clamart
1924.

Finat (Mlle). — Vaccination antidiphtérique par l'anatoxine
dans les milieux hospitaliers. Thèse de Paris, 1926.

Grenet. — Syndrome diphtérique secondaire avec guérison ra-
pide (P. M. du 5 janvier 1927).

Grenet et Delarue. — Remarque sur la sérothérapie anti-diphté-
rique, action comparée des divers sérums (Bull. Soc. méd.
des hôpitaux de Paris, du 4 février 1927 et P. M. du
9 février 1927).

Hovn (H. d'). — Anatoxine. Thèse de Paris, 1923.

Hutinel et Martin. — Les maladies des enfants.

Janvier (Léo). — Antitoxine diphtérique. Thèse de Paris, 1926.

Lasègue. — Traité des angines, 1868.

Lereboullet. — Vaccination antidiphtérique (La science mo-
derne, déc. 1925).

— Opothérapie surrénale et diphtérie (P. M. du 5 janvier
1927).

— Grippe et diphtérie (Monde médical, n° 716, p. 841,
1^{er} oct. 1927).

Lereboullet, Boulanger Pilet et Gournay. — Les résultats de la
vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon
(Bulletin de la Soc. méd. des hôp. du 30 avril 1926).

Lereboullet et David. — Diphtérie et pneumococcie, in P. M. du 15 avril 1927.

Lereboullet, Gournay, Pierrot. — La conduite actuelle dans le traitement des angines et des paralysies diphtériques (Journal médical français, oct. 1926).

— Bull. Soc. de pédiatrie du 21 décembre 1926.

Lereboullet et Joannon. — L'immunisation spontanée occulte (Journal méd. français, oct. 1926).

— Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique. Allergie et réaction locale (Bull. Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 24 juillet 1924).

Lesné et Lévy (Maurice). — Accidents anaphylactiques (maladie de Quincke) survenus à la suite d'ingestion de viande de cheval. Orchite sérique (Soc. de pédiatrie du 8 juillet 1924).

Lesné et Martin (Louis). — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé de ses albumines (Bulletin de la Soc. Méd. des hôp. du 3 mai 1924, t. XLVIII, p. 798).

Lesné et Marquézy. — Sérum antidiphtérique purifié (Journal médical français d'oct. 1926).

Lesné, Papillon, Diriaut et Stieffel. — Valeur thérapeutique du sérum antidiphtérique purifié (Soc. Méd. des hôpitaux du 25 fév. 1917 et P. M. du 2 mars 1927).

Le Sourdier (Mlle). — Les formes larvées de la diphtérie. Thèse de Paris, 1919.

Lieviez. — Vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine de Ramon. Thèse de Paris, 1926.

Maire. — Une forme spéciale de l'angine diphtérique simulant l'angine phlegmoneuse. Thèse de Paris, 1904.

Marfan. — Leçons cliniques sur la diphtérie. Paris, Masson, 1905.

- Marie (P.-L.)*. — La prévention de la diphtérie depuis 1902 (P. M., n° 17, 1925).
- Martin (L.)*. — Bull. Soc. Méd. des hôp. du 20 mai 1904.
— Bull. Soc. Méd. des hôp. du 16 mai 1924.
- Martin (L.) et Darré (M.)*. — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (Journal Méd. français, janv. 1920).
- Martin (L.) Loiseau, Lafaille*. — Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriuns ou sanatoriuns contaminés (Bull. Soc. Méd. hôp. de Paris du 14 mai 1926).
- Milhit*. — La diphtérie in traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée de Sergent, Ribadeau-Dumas, Babonnex, t. XV. Paris, 1925.
- Mirault*. — Prophylaxie de la diphtérie en milieu contaminé par le vaccin antidiphtérique, anatoxine de Ramon. Thèse de Paris, 1926.
- Méheus*. — Insuffisance surrénale dans la diphtérie. Importance de l'opothérapie surrénale systématique. Thèse de Paris, 1926.
- Muffang*. — La vaccination antidiphtérique. État actuel de la question. Thèse de Paris, 1926.
- Nobécourt* — Traité de Médecine infantile. Paris, 1922. Mal. édit., p. 75 et suiv.
— Le traitement de l'angine et des rhinopharyngites diphtériques (la thérapeutique du nourrisson en clientèle. Paris, 1923. Mal. édit.).
- Nobécourt et Peyre*. — L'angine diphtérique chez les soldats du front (Soc. méd. hôp. du 29 mars 1917).
- Pehu*. — La diphtérie chez l'enfant in Traité de Pathologie méd. et thérapeutique appliquée Sergent, Babonneix, Ribadeau. Dumas, t. XXV. Paris, 1920.

- Ramond (L.)*. — Leçon clinique sur la maladie d'Addison. Paris, 1926, 4^e série.
- Ramon*. — Sérums antitétanique et antidiphtérique purifiés (Annales de l'Institut Past., oct. 1926).
- Renard*. — Diphtério-réaction de Schick. Th. de Paris, 1920.
- Ribadeau-Dumas et Fouet*. — Bull. Soc. Méd. hôp. du 10 juillet 1925.
- Sacquépée*. — Les porteurs de germes, diphtériques devant l'hygiène (Revue d'hygiène, XXXIV, p. 573).
- Segard*. — Les angines de la diphtérie (Le consultaire. Paris, 1926).
- Simonin et Benoist*. — La diphtérie larvée au cours des épidémies (Revue médicale du 5 janvier 1898).
- Stevenin*. — Les angines chez les porteurs de germes de la diphtérie (Bull. Soc. Méd. hôp. du 26 janvier 1917).
- La fermentation des sucres et de l'anaérobiose du bacille diphtérique (Soc. Méd. hôp., du 20 juillet 1917).
- Teissier*. — Bull. Soc. Méd. hôp. de Paris de février 1917).
- Vagliano*. — Anaphylaxie expérimentale. Thèse de Paris, 1924.
- Veau*. — Bull. de la Soc. de Pédiatrie du 15 déc. 1925.
- Weil Hallé*. — Bull. Soc. Méd. hôp. du 4 février 1927.
- Zœller*. — Vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte (Bull. Soc. Méd. hôp. de Paris du 15 mai 1924).
- Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. [La notion de réactivité (Soc. Méd. hôp., 15 mai 1925).
- Zœller et Manoussakio*. — Rapports de l'anatoxino-réaction avec les germes diphtérimorphes (Bull. de la Soc. de Biologie du 9 mai 1925).

